

Marko Hurst
Dr.med.

Effekt von Östradiol auf die Koronarfunktion unter den standardisierten Belastungsbedingungen einer Ergometrie bei Frauen mit und ohne koronare Herzerkrankung - randomisierte, doppelblinde, plazebokontrollierte Cross-over Studie

Geboren am 02.09.1969

Reifeprüfung am 03.05.1989

Studiengang der Fachrichtung Medizin vom WS 1990/91 bis SS 1997

Physikum am 19.08.1992 an der Universität Heidelberg

Klinisches Studium in Heidelberg

Praktisches Jahr im Krankenhaus Bruchsal

Staatsexamen am 30.04.1997 an der Universität Heidelberg

Promotionsfach: Innere Medizin

Doktorvater: Herr Prof. Dr. med. F. Heinrich

In einer randomisierten, doppelblinden, plazebokontrollierten Cross-Over Studie wurde der Effekt von Östradiol auf die Koronarfunktion unter den standardisierten Belastungsbedingungen einer Fahrradergometrie bei Frauen mit und ohne koronare Herzerkrankung (KHK) geprüft. Hauptzielkriterien waren die üblichen physikalischen ergometrischen Parameter bzw. EKG-Bewertungen. Zusätzlich wurde die renale Ausscheidung von cGMP als Marker hinweisend auf vasodilatative Effekte und der Serotoninmetabolit 5-Hydroxyindolessigsäure als Marker hinweisend auf die Endothel/Thrombozyten-Interaktion bestimmt. Prüfmedikation war die Einmalapplikation von 4 mg eines neuen sublingualen Östradiolpräparates bzw. von Plazebo, zwei Stunden vor Durchführung der Ergometrie verabreicht.

In randomisierter Weise wurden 50 Frauen rekrutiert; 2 Fälle wurden wegen Feststellung eines Linksschenkelblockes bzw. Verlegung in eine andere Klinik als drop-outs bewertet. Für 26 Patientinnen mit KHK und 22 Frauen ohne KHK („Vergleichsgruppe“) wurde die Studie wie geplant durchgeführt. Hinsichtlich der Basisdaten war die KHK-Gruppe mit einem Durchschnittsalter von 61,3 (SD 7,2) Jahren um ca. 8 Jahre älter als das Vergleichskollektiv mit einem durchschnittlichen Alter von 52,8 (SD 5,0) Jahren ($p < 0.01$), bei vergleichbaren Durchschnittswerten von Größe (162,2/163,3 - SD 6.0/6,5 cm) und Gewicht (69,2/71,3 - SD 10,2/12,6). Das Menopausenintervall betrug in der KHK-Gruppe 15,5 (SD 7,9) und in der Vergleichsgruppe 8,2 (SD 8,1) Jahre ($p < 0.01$). 15,4 bzw. 13,6 % der Frauen waren ovariectomiert und 34,6 bzw. 36,4 % hysterectomiert. Im Vergleich der Basalwerte der Östrogenkonzentrationen gab es mit 30,3 (SD 22,9) pg/ml in der KHK-Gruppe und 37,2 (SD 24,6) pg/ml in der Vergleichsgruppe keine signifikanten Unterschiede. In der KHK-Gruppe blieben mit einer Ausnahme alle Patientinnen auf mindestens eines der zur Behandlung der KHK bereits etablierten Medikamente eingestellt.

Die Untersuchungen ergaben für die KHK-Gruppe in der Auswertung der ST-Strecke (maximale ST-Senkung, Zeitdauer bis 1 mm ST-Senkung) sowie für die Belastbarkeit, Belastungsdauer, Pulsfrequenz- und Blutdruckveränderungen zwischen den Werten in der Verum- und Placebophase keine signifikanten Unterschiede. Signifikant ($p < 0.01$) war jedoch nach Östradiolgabe die Zunahme der renalen Ausscheidung von cGMP um 76,7 (SD 12,5) %; im Gegensatz dazu war die belastungsinduzierte Zunahme der cGMP-Ausscheidung von 60,6 (SD 24,4) % in der Placebophase nicht signifikant. Die basale cGMP-Produktion betrug in der KHK-Gruppe nur ca. ein Drittel im Vergleich zur Gruppe ohne KHK ($p < 0.001$). In dieser Gruppe nahm die cGMP-Ausscheidung nach Östrogengabe um 72,3 (SD 3,4) % gegenüber den Werten vor Ergometrie zu ($p < 0.01$); die belastungsinduzierte Zunahme der cGMP-Ausscheidung mit einem Wert von 40,3 (SD 16,8) % in der Placebophase erreichte auch in der Vergleichsgruppe keine Signifikanz. Die erzielten Östradiolkonzentrationen zeigten starke interindividuelle Unterschiede; sie lagen in der Vergleichsgruppe mit 341,3 (SD 114,4) pg/ml niedriger als in der Gruppe mit KHK ($p < 0.01$), in der ein Durchschnittsspiegel von 692,6 (SD 244,6) pg/ml erzielt werden konnte.

Für die renale Elimination des Serotonin-Metaboliten fanden sich in der Vergleichsgruppe keine Veränderungen. In der KHK-Gruppe stieg diese nach Östradiolgabe um 66,3 (SD 105,2) % und belastungsinduziert nach Placebogabe um 55,0 (SD 62,7) % an (Unterschied n.s.), obwohl die basale Produktion wie bei cGMP nur ca. ein Drittel im Vergleich zur KHK-Gruppe betrug ($p < 0.001$). Im Vergleich der Gruppen mit und ohne KHK ergaben sich bei den biochemischen Markern keine Unterschiede. Demgegenüber lag in der Vergleichsgruppe die maximale Belastbarkeit nach Östradiolgabe mit 112,5 (SD 44,2) Watt im Vergleich zu 91,4 (SD 22,3) Watt höher ($p < 0.05$) und war mit 519,6 (SD 195,4) sec gegenüber 423,7 (SD 111,8) sec auch verlängert ($p < 0.05$) im Vergleich zur Gruppe mit KHK. Im Unterschied dazu war der between-group-Vergleich der entsprechenden Placebophasen nicht signifikant.

Andere zwischen den beiden Gruppen festgestellten Unterschiede wie etwa die in der Vergleichsgruppe unter Belastung höhere Pulsfrequenz ($p < 0.001$), der höhere systolische und höhere diastolische Blutdruck ($p < 0.05$ bzw. $p < 0.01$), mit einer im Vergleich zur KHK-Gruppe höheren Blutdruckamplitude ($p < 0.05$), sind demgegenüber auf die im Alter jüngere Vergleichsgruppe zurückzuführen, möglicherweise allerdings auch auf die Begleitmedikation in der Gruppe mit KHK.

Zusammenfassend wurde gezeigt, daß die üblichen Parameter eines Ergometrietestes durch die Einmalgabe von sublingual verabreichtem Östradiol nicht wesentlich beeinflußt werden. Die Erhöhung der renalen Ausscheidung von cGMP sowohl bei Frauen mit als auch ohne KHK weist darauf hin, daß die belastungsbedingte koronare und/oder periphere Vasorelaxation bereits durch eine Einmalgabe von Östrogen verstärkt werden kann. Dies ist möglicherweise für die Primär- und Sekundärprävention koronarer Herzerkrankungen von Bedeutung.